

Dr. Brächt / entgegenhaltung

① 159/007 DE A61L 15-44



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/08324 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 1995 (30.03.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03107 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1994 (16.09.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 32 094.5 22. September 1993 (22.09.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HORSTMANN, Michael [DE/DE]; Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9, D-56564 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

EP 720474

(54) Title: VOLATILE ACTIVE SUBSTANCE CONTAINING PLASTER THAT MAY BE PRODUCED WITHOUT SOLVENTS

(54) Bezeichnung: LÖSEMITTELFREI HERSTELLBARES WIRKSTOFFPFLASTER ENTHALTEND FLÜCHTIGE INHALTSSTOFFE

(57) Abstract

An active substance containing plaster with a self-adhesive fixing arrangement contains at least one highly volatile ingredient and consists of one backing layer substantially impermeable to the active substance, at least two active substance containing matrix layers and one detachable protective layer. The matrix layer that contains the highly volatile active substance is laminated on a separately produced composite made of one or several other active substance free matrix layers. The plaster is characterised in that the first active substance containing matrix layer consists of a spreadable molecular solution of the matrix base material dispersed in the highly volatile ingredients as the only solvent. After the highly volatile ingredient migrates into the composite obtained after lamination, the composite forms an active substance matrix that as a whole is resistant to shear.

(57) Zusammenfassung

Wirkstoffhaltiges Pflaster mit haftklebender Fixiereinrichtung, enthaltend mindestens einen leicht flüchtigen Inhaltsstoff, bestehend aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, mindestens zwei wirkstoffhaltigen Matrixschichten und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei die den leicht flüchtigen Wirkstoff enthaltende Matrixschicht auf einen separat hergestellten Verbund aus einer oder mehreren wirkstofffreien weiteren Matrixschichten aufaminiert ist, gekennzeichnet dadurch, daß die erste wirkstoffhaltige Matrixschicht aus einer streichfähigen molekulardispersen Lösung des Matrixgrundmaterials in dem leicht flüchtigen Inhaltsstoff als ausschließlichem Lösungsmittel besteht, wobei der nach dem Laminieren erhaltene Verbund nach Migration des leicht flüchtigen Inhaltsstoffes in den Verbund eine insgesamt scherstabile Wirkstoffmatrix bildet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Lösemittelfrei herstellbares Wirkstoffpflaster

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper.

Wirkstoffhaltige Pflaster sind auch unter der speziellen Bezeichnung transdermale therapeutische Systeme (TTS) in der arzneilichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt.

Viele der für die transdermale Therapie besonders geeigneten Wirkstoffe sind bereits bei Raumtemperatur, zumindest aber bei üblichen Verarbeitungstemperaturen von 60 bis 80°C, merklich flüchtig. Dies ist störend, weil sich durch das schwer vorausschbare Ausmaß des jeweiligen Wirkstoffverlustes im Prozeß keine sichere Dosierung des Arzneimittels erreichen läßt.

Flüchtigkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung liegt in jedem Fall dann vor, wenn ein flaches Gefäß, gefüllt mit einem bodenbedeckenden Überschuß der Reinsubstanz bei 100°C, kontinuierlich pro Stunde mindestens 0,1 mg Stoff auf 10 cm² freier Oberfläche an die Umgebung abgibt. In besonderen Fällen, wie bei hochwirksamen pharmazeutischen Wirkstoffen, deren Dosierung in TTS typisch bei Flächenkonzentrationen um 1 mg auf 10 cm² oder weniger liegt, kann bereits eine geringe Flüchtigkeit störend sein. Aus diesem Grunde gibt die vorstehende Definition nur eine grobe Richtschnur.

Die Problematik der Flüchtigkeit betrifft auch leicht flüchtige Inhaltsstoffe in TTS, die keine eigenen therapeutischen Wirkungen entfalten, aber die Aufgabe haben, den Wirkstofffluß durch die Haut zu steigern. Für diesen Zweck eignen sich beispielsweise:

Benzylalkohol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, Triglyceride, hochsiedende aliphatische Kohlenwasserstoffe, Glycerin, Glycerinmonooleat, Isopropylmyristat oder andere kurzkettige Ester, Menthol oder andere flüchtige Terpende-
rivate (die Gemischbestandteile vieler natürlicher etherischer Öle sind), Octanol-1 und andere flüchtige mittelkettige Alkohole (z.B. auch Oleylalkohol), Octansäure und andere mittelkettige aliphatische Carbonsäuren und viele weitere Stoffe.

Die gemeinsame herstellungstechnische Problematik flüchtiger Wirk- und Hilfsstoffe (im folgenden zusammenfassend als "leicht flüchtige Inhaltsstoffe" bezeichnet) hat zu einer Vielzahl von Vorschlägen meist relativ aufwendiger Konstruktionen für TTS, die solche Zusatzstoffe enthalten, geführt.

So wird in einem beutelartigen Reservoir eine größere Menge Ethanol zusammen mit dem (hier nicht flüchtigen) Wirkstoff vorrätig gehalten; während der Anwendung passieren Hilfsstoff wie Wirkstoff eine Kontrollmembran (US-Patent 4,379,454).

Da für den Anwender ein dünner, flexibler Aufbau wichtig ist, war es wünschenswert, den Zusatz leicht flüchtiger Zusatzstoffe auch in einfacheren Pflastern - im Idealfall nur aus einer selbstklebenden Matrixschicht und einer nichtklebenden Rückschicht bestehend - zu realisieren. Dies wurde auch häufig vorgeschlagen, zum Beispiel werden in DE-OS 42 10 165 einfache Matrix-TTS mit Zusatz von polaren und unpolaren Penetrationsverstärkern beschrieben.

Nach dieser klassischen Technik werden Matrix-TTS auch mit Anteilen solcher leichtflüchtigen Inhaltsstoffe, die in der Arzneiform verbleiben sollen, so hergestellt, daß man eine

Lösung des Klebers in einem niedrigsiedenden Lösungsmittel mit dem Wirkstoff und dem flüchtigen Inhaltsstoff mischt, die Mischung folienartig auf einer Basisfolie aufträgt, das flüchtige Lösungsmittel durch Erwärmen (meist bis auf 50 bis 80°C) entfernt und das erhaltene Produkt mit einer abziehbaren Schutzfolie abdeckt.

Dabei werden zur Auflösung des Klebers geeignete Lösungsmittel - daß heißt solche, die noch leichter flüchtig sind als die zum Verbleib im System zugesetzten Inhaltsstoffe - wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Benzin, Aceton, Ethylacetat, etc. verwendet.

Viele der in DE-OS 42 10 165 genannten Zusatzstoffe, zum Beispiel Pinen, Limonen oder Myrcen sind jedoch unter diesen Bedingungen so stark flüchtig, daß eine reproduzierbare Dosiermöglichkeit mit dem beschriebenen einschichtigen Systemaufbau und dem geschilderten Verfahren nicht mehr möglich ist.

Bei einem alternativen Herstellungsverfahren, dem Heißschmelzverfahren, wie es in DE 37 43 946 für die transdermale Anwendung des flüchtigen Wirkstoffes Nitroglycerin beschrieben ist, ergeben sich derartige Probleme zwar weniger, weil Wirkstoff und Hilfsstoffe in einem geschlossenen System miteinander aufgeschmolzen werden und nur kurzzeitig nach der Beschichtung mit der Außenluft in Verbindung kommen. Andererseits sind eine Reihe von Hilfs- und Wirkstoffen nicht für dieses Verfahren geeignet, weil die Hilfsstoffe nicht genügend thermoplastisch sind, die Wirkstoffe zu temperaturempfindlich oder weil der Zusatz an plastifizierenden, aber flüchtigen Hilfsstoffen zu gering ist, um ausreichend niedrige Verarbeitungstemperaturen zu gewährleisten.

Die Möglichkeit des Einbringens eines mit flüchtigem Wirkstoff, z.B. Nicotin, bedruckten Vliesstückes löst zwar das Verdampfungsproblem, führt aber zu vergleichsweise dicken Arzneistoffpflastern.

In DE 32 31 400 wird von der Migration von Wirkstoffen oder Adjuvantien zwischen Matrixschichten Gebrauch gemacht, um Rekristallisationen von Wirkstoff und Adjuvans zu vermeiden. Es werden hier jedoch lediglich jeweils mit Hilfs- oder Wirkstoff angereicherte Matrixschichten beschrieben, die nach Laminierung und Migration zu einem TTS mit vorteilhaftem Wirkstofffluß führen. Eine Verwendung des Wirkstoffes oder der Adjuvantien selbst als bei Raumtemperatur nutzbarem Lösemittel wird dort nicht erwähnt. Entsprechend wurden auch die Vorteile des Migrationsprozesses zur Erzielung scherfester TTS mit flüchtigen Inhaltsstoffen dort nicht erkannt.

In EP 0 249 475 wird ein Abgabesystem beschrieben, welches aus unmittelbar vor Gebrauch zu vereinigenden Anteilen besteht. Nach Vereinigung wandert Wirkstoff aus der wirkstoffhaltigen Schicht in die zunächst völlig wirkstofffreie Schicht, wobei eine beabsichtigte Verzögerung der Abgabe erreicht wird. In diesem System ist zum Zeitpunkt der therapeutischen Anwendung noch keine Migration des Wirkstoffes erfolgt. Das dort beschriebene System zeigt also nicht die therapeutischen und anwendungstechnischen Vorteile eines Systems auf, bei dem zum Zeitpunkt der Anwendung bereits eine Migration erfolgt ist. Die im System nach EP 0 249 475 beschriebene Verzögerung der Wirkstoffabgabe ist in den meisten Fällen unerwünscht. Das System nach EP 0 249 475 ist auch insofern nachteilig, als es keine Lehre enthält, wie mit leichtflüchtigen Wirkstoffen zu verfahren ist und

dementsprechend die genaue Dosierung solcher Stoffe in transdermalen Systemen nicht beschreibt.

Das Konzept, die Migration von Inhaltsstoffen ganz allgemein zu nutzen, ist bekannt.

In DE-PS 36 29 304 wird die Dosierung von flüchtigen Wirkstoffen auf ein in der Fläche kleineres, absorptives Substrat beschrieben, die anschließend - vor der Anwendung - sich durch Migration in den angrenzenden Matrixschichten verteilen.

Eine Abwandlung dieser Technik, angewandt auf vollflächige Lamine findet sich in US 4,915,950. Hier wird der Inhaltsstoff, es kann durchaus auch eine flüchtige Substanz, z.B. ein etherisches Öl sein - auf ein poröses, absorbierendes Substrat durch Bedrucken aufgetragen, von der er sich anschließend - vor der Anwendung - durch Migration in die angrenzenden Matrixschichten verteilt. Dieses System zeigt zwar einige Vorteile, zum Beispiel die Vermeidung der Verdampfung von Wirkstoff bei der Produktion, die arbeitschutzrelevante Konsequenzen haben kann. Allerdings ist der Aufbau resultierender TTS noch recht kompliziert und eine textile oder auf andere Art poröse Zwischenschicht bedeutet eine unerwünschte Starrheit mit der möglichen Konsequenz verschlechterter Verklebung mit der Haut.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein wirkstoffhaltiges Pflaster bereitzustellen, welches die nahezu verlustfreie Einarbeitung von bei der üblichen Verarbeitungstemperatur flüchtigen Wirk- oder Hilfsstoffen ermöglicht, einfachen Aufbau aufweist und über verbesserte Trageigenschaften auf der Haut verfügt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein wirkstoffhaltiges Pflaster mit geschichtetem Aufbau, bestehend aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, mindestens zwei wirkstoffhaltigen Matrixschichten und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei die den leicht flüchtigen Wirkstoff enthaltende Matrixschicht auf einen separat hergestellten Verbund aus einer oder mehreren weiteren Matrixschichten auflaminiert ist, gekennzeichnet dadurch daß die erste Matrixschicht bei der Herstellung eine streichfähige molekulardisperse Lösung des Matrixgrundmaterials in dem leicht flüchtigen Inhaltsstoff als ausschließliches Lösungsmittel darstellt und daß der nach dem Laminieren erhaltene Verbund anschließend nach Migration des leicht flüchtigen Inhaltsstoffes ausreichend scherstabil wird, wie es zur Verwendung als Wirkstoffpflaster erforderlich ist.

Grundgedanke der Erfindung ist einerseits die Aufteilung der Matrixschicht in zwei aufeinander zu laminierende Anteile, von denen der eine Teil aus Matrixschicht mit leicht flüchtigem Inhaltsstoff und einer wirkstoffundurchlässigen Folie besteht. Dabei ist kennzeichnend, daß diese "erste Matrixschicht" (2 in Fig. 1) während des Herstellungsprozesses eine streichfähige, molekulardisperse Lösung des Matrixgrundmaterials in dem leicht flüchtigen Inhaltsstoff als ausschließliches Lösungsmittel darstellt. Da die übrigen, für den leicht flüchtigen Inhaltsstoff durch Migration zugänglichen Bereiche des TTS (3 in Fig.1) sehr aufnahmefähig für den leicht flüchtigen Inhaltsstoff ausgeführt sind und darüber hinaus grundsätzlich dicker sind als die erste Matrixschicht, verliert sich kurz nach der Herstellung auch die streichfähig-dickflüssige Konsistenz dieser Schicht - das Gesamtsystem wird weich-klebrig, aber insgesamt formstabil.

Während die übrigen Teile des TTS konventionell durch Löse-
mitteltrocknung, durch Heißschmelztechniken oder aber auch
durch die Beschichtung mit Kleberdispersionen in Wasser
hergestellt werden können, werden zur Herstellung der "er-
sten Matrixschicht" die zumeist polymeren Hilfsstoffe in
einem höheren Anteil des leicht flüchtigen Inhaltsstoffes
gelöst und auf eine der beiden Prozeßfolien (wiederablös-
bare Schutzfolie oder endgültige Rückschicht) durch genau
kontrollierte Auftragstechniken aufgebracht. Hierbei sind
Dünnschichttechniken, u.a. auch Drahttrakelauftrag, besonders
zu erwähnen. Wichtig ist, daß dieser Matrixschicht keine
längere offene Lagerung gestattet wird, da sonst, wenn auch
in geringem Umfang - Verdunstung droht. Am besten findet
unmittelbar anschließend an das Beschichten Laminieren auf
den in der Regel dickeren, bereits vorgefertigten Rest der
Matrix statt. Danach findet Migration der leichtflüchtigen
Komponente statt, so daß der angereicherte Bereich seine
extreme Plastizität verliert und die Matrix insgesamt eine
den therapeutischen Erfordernissen entsprechende Scher-
festigkeit erhält. Die Dauer dieses Vorgangs ist neben an-
deren physikalischen Parametern abhängig von den Diffu-
sionseigenschaften aller Inhaltsstoffe sowie von der Ge-
samtgeometrie; üblicherweise ist er nach wenigen Minuten
bis einigen Stunden beendet. In einzelnen Fällen kann aber
auch eine Reifungszeit von einigen Tagen oder sogar einer
Woche in Kauf genommen werden. Dies ist bei sehr dicken TTS
(über ca. 1000 µm Matrixgesamtdicke) bei schwach diffusi-
blen flüchtigen Inhaltsstoffen und niedriger Umgebungstem-
peratur möglich.

Da das Gesamtsystem nach der Laminierung beidseitig durch
undurchlässige Folien geschützt ist, kann dieser Wan-
derungs- oder Reifungsprozeß durch eine kurzzeitige Wärme-
behandlung intensiviert und beschleunigt werden. Übliche

Bedingungen sind hier bei der Einwirkung von Temperaturen um 30 bis 60°C innerhalb von 20 Sekunden bis 30 Minuten gegeben.

Durch die Aufteilung der Matrix in zwei Bereiche, von denen nur einer die leichtflüchtige Komponente führt, kann der Bereich, welcher frei von diesen Stoffen hergestellt wird, zunächst konventionell gefertigt und bereitgestellt werden.

Es ist grundsätzlich möglich, die zunächst den leichtflüchtigen Inhaltsstoff enthaltende Schicht zur Haut hin (vor der Anwendung zur wiederablösbaren Schutzfolie hin) anzuordnen, wie in Fig. 2 dargestellt, aber es ist genauso gut möglich, diese Schicht anzuordnen, wie in Fig. 1 dargestellt.

Weist der leichtflüchtige Inhaltsstoff gleiche Löslichkeit in allen Matrixschichten auf, so findet man nach Migration in allen Matrixschichten praktisch gleiche Konzentrationen dieses Inhaltsstoffes vor (Fig. 1 und 2). Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Zusammensetzung der nichtflüchtigen Inhaltsstoffe in allen verwendeten Schichten gleich ist. Es ist aber durchaus auch möglich, durch entsprechende Wahl der Löslichkeiten in den einzelnen Matrixschichten eine unterschiedliche Endkonzentration an leichtflüchtigem Inhaltsstoff in jeder einzelnen Matrixschicht zu erreichen, sofern dies gewünscht wird (Fig. 3).

Eine mögliche Anwendung findet das erfindungsgemäße Aufbauprinzip beispielsweise bei einer Form eines Acetylsalicylsäure-Pflasters, welches unter Zufuhr des relativ leichtflüchtigen Zusatzstoffes Limonen besonders hohe Hautpermeabilität gewinnt. Mit Limonen lassen sich zahlreiche polymere Grundmaterialien in eine streichfähige Konsistenz bringen.

Beispiele für leicht flüchtige Inhaltsstoffe sind z.B. die Hilfsstoffe 2-Pyrrolidon, Benzylalkohol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, Cineol, Diethylenglycol, Diethylenglycolmonoethylether, Diisopropyladipat, Dimethyldecylphosphoxid, Dimethylisosorbid, Dimethyl-lauroylamid, Polydimethylsiloxan, Dimethylsulfoxid, Dodecylsulfoxid, Essigsäure, Ethylacetat und andere flüchtige aliphatische und aromatische Ester (die Gemischbestandteile vieler etherischer Öle sind), Ethylenglycol, Ethylenglycolmonolaurat und andere Ester und Ether von Ethylenglycol oder Propylenglycol, 2-Octyldodecanol, Glycerin, Glycerinmonooleat, Glycerinmonostearat, hydriertes Rizinusöl, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Menthol oder andere flüchtige Terpenderivate (die Gemischbestandteile vieler natürlicher etherischer Öle sind), Methylbenzoat, Methyloctylsulfoxid, Mono- oder Diethylacetamid, N,N-Diethyl-m-toluamid, N-Methylpyrrolidon, Octanol-1 und andere flüchtige mittelkettige Alkohole, Octansäure und andere mittelkettige aliphatische Carbonsäuren, Oleylalkohol, Olivenöl, Ölsäure, Ölsäureoley-lester, Phenylethanol, Propylenglycol, Rizinolsäure, Triacetin, aber auch Mischungen solcher Stoffe wie zum Beispiel Ölsäure/Propylenglycol oder Limonen/Dimethylisosorbid.

Beispiele für leicht flüchtige pharmakologische Wirkstoffe sind Nicotin, Nitroglycerin, Salicylsäure, Scopolamin, Ben-zatropin, Fenfluramin, Cyclopentamin, Ephedrin und viele andere mehr.

Das Grundmaterial der ersten Matrixschicht kann identisch mit dem der übrigen Schichten sein, sich aber auch deutlich unterscheiden. Kritisch ist lediglich, daß die dem Fachmann eigene Sorgfalt bei der Auswahl der Basismaterialien geübt wird, um eine Laminierbarkeit zu erreichen.

Für alle Matrixschichten des erfindungsgemäßen Pflasters kommen daher Acrylsäureester enthaltende Copolymere, Mischungen aus Kautschuken und Harzen, Polyvinylacetat, Siliconpolymere und viele andere auf der Haut unbedenkliche Grundmaterialien in Frage. Der Zusatz von bis zu 40% Füllstoffen wie Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle, feinverteilter Siliciumdioxid etc. behindert keineswegs die erfindungsgemäße Funktion und kann Vorteile hinsichtlich der Kohäsion der gefertigten Systeme besitzen.

Die Erfindung wird beispielhaft durch die Fig. 1 bis 3 und die Ausführungsbeispiele erläutert:

Die Fig. 1 bis 3 zeigen jeweils ein TTS mit

1. Rückschicht,
 2. einer ersten Matrixschicht,
 3. einer zweiten Matrixschicht,
 4. ablösbarer Schutzschicht
- im Zustand
- a) vor Migration
 - b) nach Migration

In einzelnen zeigen:

Fig. 1: Schicht mit leichtflüchtigem Inhaltsstoff zur Rückschicht hin;
gleiche Endkonzentration in den Matrixschichten nach Migration

Fig. 2: Schicht mit leicht flüchtigem Inhaltsstoff zur ablösbaren Schutzschicht hin;
gleiche Endkonzentration in den Matrixschichten nach Migration

Fig. 3: Schicht mit leichtflüchtigem Inhaltsstoff zur ablösbaren Schutzschicht hin; unterschiedliche Endkonzentration an leichtflüchtigem Inhaltsstoff in jeder Matrixschicht nach Migration

Beispiel 1:

100 g lösemittelfreies Acrylatcopolymer (Durotak 280-1753) und 1 g Estradiol werden in 300 ml Pfefferminzöl unter Rühren gelöst und in einer Schichtdicke von 30 µm auf eine 15 µm dicke Polyesterfolie beschichtet. Sogleich anschließend wird ein Verbund aus siliconisierter 75 µm dicker Polyesterfolie, beschichtet mit 200 g/m² Acrylatcopolymer (Durotak 280-1753) auf der jeweils klebrigen Seite hinzulaminieren. Nach 30 Minuten Lagerung bei Raumtemperatur weist das fertige Laminat nach Entfernen der Schutzfolie exzellente Klebeigenschaften auf ohne zu schmieren.

Beispiel 2:

30 g Styrol-Isopren-Copolymer, 20 g Methylester des hydrierten Kolophoniums und 50 g Glycerinester des hydrierten Kolophoniums werden in 120 ml reinem Nicotin unter Rühren gelöst und in einer Schichtdicke von 40 µm auf eine 21 µm dicke Polyesterfolie beschichtet. Sogleich anschließend wird ein Verbund aus siliconisierter 100 µm dicker Polyesterfolie, in der Hitze beschichtet mit 300 g/m² Gemisch aus Styrol-Isopren-Copolymer/Methylester des hydrierten Kolophoniums/Glycerinester des hydrierten Kolophoniums auf der jeweils klebrigen Seite hinzulaminieren. Nach 60 Minuten

Lagerung bei 40°C weist das fertige Laminat nach Entfernen der Schutzfolie exzellente Klebeigenschaften auf ohne zu schmieren.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Wirkstoffhaltiges Pflaster mit haftklebender Fixiereinrichtung, enthaltend mindestens einen leicht flüchtigen Inhaltsstoff, bestehend aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, mindestens zwei wirkstoffhaltigen Matrixschichten und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei die den leicht flüchtigen Wirkstoff enthaltende Matrixschicht auf einen separat hergestellten Verbund aus einer oder mehreren wirkstofffreien weiteren Matrixschichten auflaminiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die erste wirkstoffhaltige Matrixschicht aus einer streichfähigen molekulardispersen Lösung des Matrixgrundmaterials in dem leicht flüchtigen Inhaltsstoff als ausschließlichem Lösungsmittel besteht, wobei der nach dem Laminieren erhaltene Verbund nach Migration des leicht flüchtigen Inhaltsstoffes in den Verbund eine insgesamt scherstabile Wirkstoffmatrix bildet.
2. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der leicht flüchtige Inhaltsstoff ein pharmazeutisch aktiver Wirkstoff ist.
3. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der leicht flüchtige Inhaltsstoff die Permeation in die Haut fördernde Eigenschaften aufweist.
4. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die der Haut zugewandte Schicht haftklebende Eigenschaften aufweist.

5. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Matrixschicht bei der Herstellung mindestens 40 Gew.-% des leicht flüchtigen Inhaltsstoffes enthält.

6. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß alle Matrixschichten identische Zusammensetzung bezüglich aller nicht flüchtigen Inhaltsstoffe aufweisen und nach beendeter Migration des leicht flüchtigen Inhaltsstoffes eine in der Zusammensetzung einheitliche, monolithische Matrix entsteht.

7. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Matrixschicht, welche den leicht flüchtigen Inhaltsstoff enthält, bei der Herstellung eine geringere Dicke als die übrigen Matrixschichten aufweist.

8. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Matrixschicht, welche den leicht flüchtigen Inhaltsstoff enthält, bei der Herstellung eine Schichtdicke zwischen 2 und 100 μm , vorzugsweise 10 bis 30 μm aufweist.

9. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der leicht flüchtige Inhaltsstoff ein Gemisch von leicht flüchtigen Substanzen ist.

10. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der

enthaltene Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder eines seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze ist.

11. Wirkstoffhaltiges Pflaster nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Hauptbestandteil des genannten Gemisches leicht flüchtiger Substanzen Limonen ist.

12. Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger Pflaster gemäß einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die den leicht flüchtigen Inhaltsstoff enthaltende Schicht gleichmäßig auf die wiederablösbare Schutzschicht aufgetragen wird und daß nach Auf laminierung eines Laminats, bestehend aus einer zweiten Matrixschicht und der Rückschicht nach beendeter Migration, ein pharmazeutisch wirksames Pflaster erhalten wird.

13. Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger Pflaster nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der nach dem Laminieren erhaltene Verbund einer Wärmebehandlung zur Beschleunigung der Migration unterworfen wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/EP 94/03107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,88 10111 (BIOGAL GYOSGYSERGYAR) 29 December 1988 see page 14; example 7 ---	1,2,10
X	EP,A,0 305 756 (LOHMANN GMBH & CO KG) 8 March 1989 see page 9, line 10 - line 28 see claim 11 ---	1,2,4,6, 7
X	EP,A,0 318 385 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 31 May 1989 see page 2, line 9 - line 17 see page 3, line 10 - line 23 see page 3, line 32 - page 4, line 15 see figures 1-3 --- -/--	1,2,4,6, 8,12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 1995

Date of mailing of the international search report

1 0.02.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No -
PCT/EP 94/03107

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP,A,0 413 034 (TEIJIN LTD) 20 February 1991</p> <p>see page 6, line 15 - line 36 see page 6, line 45 - line 56</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1,2,4, 6-8,12, 13</p>
X	<p>DE,A,38 43 238 (KLINGE PHARMA GMBH) 22 February 1990</p> <p>see page 3, line 5 - line 6 see figure 4</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1,2,4,6, 7</p>
X	<p>EP,A,0 227 836 (TEIJIN LTD) 8 July 1987</p> <p>see page 42; example 7</p> <p style="text-align: center;">---</p>	<p>1,2,4,6, 7,9,12, 13</p>
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9326, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A04, AN 93-208822 & JP,A,5 132 418 (LINTEC CORP.) 28 May 1993 see abstract & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 496 (C-1108) 8 September 1993 & JP,A,05 132 418 (LINTEC CORP) 28 May 1993 see abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 14, 4 October 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 146627, OKABE HIDEAKI ET AL 'MANUFACTURE OF MEDICAL ADHESIVE SUPPORTS IMPREGNATED WITH VOLATILE SUBSTANCES' see abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-7,9, 11,12</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03107

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8810111	29-12-88	AU-B- 615929	17-10-91
		AU-A- 1950388	19-01-89
		DE-A- 3875460	26-11-92
		EP-A,B 0321524	28-06-89
		JP-T- 2500748	15-03-90
		JP-B- 4059295	21-09-92
		SU-A- 1760968	07-09-92
		US-A- 4997665	05-03-91
<hr/>			
EP-A-0305756	08-03-89	DE-A,C 3743945	09-03-89
		AU-A- 2139688	31-03-89
		AU-B- 636835	13-05-93
		AU-A- 2250688	31-03-89
		AU-B- 636836	13-05-93
		AU-A- 2253188	31-03-89
		CA-A- 1329363	10-05-94
		CA-A- 1333052	15-11-94
		CZ-A- 8805874	19-01-94
		DE-A,C 3743946	09-03-89
		DE-A,C 3743947	09-03-89
		DE-A- 3876898	04-02-93
		DE-D- 3886477	03-02-94
		DE-D- 3886478	03-02-94
		WO-A- 8901787	09-03-89
		WO-A- 8901788	09-03-89
		WO-A- 8901789	09-03-89
		EP-A- 0305757	08-03-89
		EP-A- 0305758	08-03-89
		ES-T- 2047511	01-03-94
		ES-T- 2047512	01-03-94
		IL-A- 87538	27-02-94
		IL-A- 87540	27-02-94
		JP-T- 2500594	01-03-90
		JP-T- 2500569	01-03-90
		JP-T- 2500595	01-03-90
		PT-B- 88378	29-10-93
		PT-B- 88379	30-06-94
		US-A- 5126144	30-06-92
		US-A- 5306502	26-04-94
		US-A- 5273757	28-12-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03107

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0305756		PL-B- 163710	29-04-94
EP-A-0318385	31-05-89	FR-A- 2623718 AU-A- 2589488 DE-A- 3870415 JP-A- 1193217	02-06-89 01-06-89 27-05-92 03-08-89
EP-A-0413034	20-02-91	JP-A- 2237926 AU-B- 633887 AU-A- 5168190 DE-D- 69003632 DE-T- 69003632 ES-T- 2060148 WO-A- 9009784 US-A- 5336210 JP-A- 3163014	20-09-90 11-02-93 26-09-90 04-11-93 17-02-94 16-11-94 07-09-90 09-08-94 15-07-91
DE-A-3843238	22-02-90	AU-B- 613814 AU-A- 4684489 CA-A- 2006398 DE-D- 58907649 EP-A- 0377147 ES-T- 2057080 JP-A- 3015476	08-08-91 28-06-90 22-06-90 16-06-94 11-07-90 16-10-94 23-01-91
EP-A-0227836	08-07-87	JP-C- 1705753 JP-B- 3071406 JP-A- 61293911 AU-B- 587474 AU-A- 5997586 DE-A- 3683144 WO-A- 8700046 US-A- 4801458	27-10-92 13-11-91 24-12-86 17-08-89 30-01-87 06-02-92 15-01-87 31-01-89

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,88 10111 (BIOGAL GYOSGYSERGYAR) 29. Dezember 1988 siehe Seite 14; Beispiel 7 ---	1,2,10
X	EP,A,0 305 756 (LOHMANN GMBH & CO KG) 8. März 1989 siehe Seite 9, Zeile 10 - Zeile 28 siehe Anspruch 11 ---	1,2,4,6, 7
X	EP,A,0 318 385 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 31. Mai 1989 siehe Seite 2, Zeile 9 - Zeile 17 siehe Seite 3, Zeile 10 - Zeile 23 siehe Seite 3, Zeile 32 - Seite 4, Zeile 15 siehe Abbildungen 1-3 ---	1,2,4,6, 8,12
	- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10.02.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 413 034 (TEIJIN LTD) 20. Februar 1991 siehe Seite 6, Zeile 15 - Zeile 36 siehe Seite 6, Zeile 45 - Zeile 56 ----	1,2,4, 6-8,12, 13
X	DE,A,38 43 238 (KLINGE PHARMA GMBH) 22. Februar 1990 siehe Seite 3, Zeile 5 - Zeile 6 siehe Abbildung 4 ----	1,2,4,6, 7
X	EP,A,0 227 836 (TEIJIN LTD) 8. Juli 1987 siehe Seite 42; Beispiel 7 ----	1,2,4,6, 7,9,12, 13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9326, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A04, AN 93-208822 & JP,A,5 132 418 (LINTEC CORP.) 28. Mai 1993 siehe Zusammenfassung & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 496 (C-1108) 8. September 1993 & JP,A,05 132 418 (LINTEC CORP) 28. Mai 1993 siehe Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 14, 4. Oktober 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 146627, OKABE HIDEAKI ET AL 'MANUFACTURE OF MEDICAL ADHESIVE SUPPORTS IMPREGNATED WITH VOLATILE SUBSTANCES' siehe Zusammenfassung -----	1-7,9, 11,12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03107

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8810111	29-12-88	AU-B- 615929	17-10-91
		AU-A- 1950388	19-01-89
		DE-A- 3875460	26-11-92
		EP-A, B 0321524	28-06-89
		JP-T- 2500748	15-03-90
		JP-B- 4059295	21-09-92
		SU-A- 1760968	07-09-92
		US-A- 4997655	05-03-91
EP-A-0305756	08-03-89	DE-A, C 3743945	09-03-89
		AU-A- 2139688	31-03-89
		AU-B- 636835	13-05-93
		AU-A- 2250688	31-03-89
		AU-B- 636836	13-05-93
		AU-A- 2253188	31-03-89
		CA-A- 1329363	10-05-94
		CA-A- 1333052	15-11-94
		CZ-A- 8805874	19-01-94
		DE-A, C 3743946	09-03-89
		DE-A, C 3743947	09-03-89
		DE-A- 3876898	04-02-93
		DE-D- 3886477	03-02-94
		DE-D- 3886478	03-02-94
		WO-A- 8901787	09-03-89
		WO-A- 8901788	09-03-89
		WO-A- 8901789	09-03-89
		EP-A- 0305757	08-03-89
		EP-A- 0305758	08-03-89
		ES-T- 2047511	01-03-94
		ES-T- 2047512	01-03-94
		IL-A- 87538	27-02-94
		IL-A- 87540	27-02-94
		JP-T- 2500594	01-03-90
		JP-T- 2500569	01-03-90
		JP-T- 2500595	01-03-90
		PT-B- 88378	29-10-93
		PT-B- 88379	30-06-94
		US-A- 5126144	30-06-92
		US-A- 5306502	26-04-94
		US-A- 5273757	28-12-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

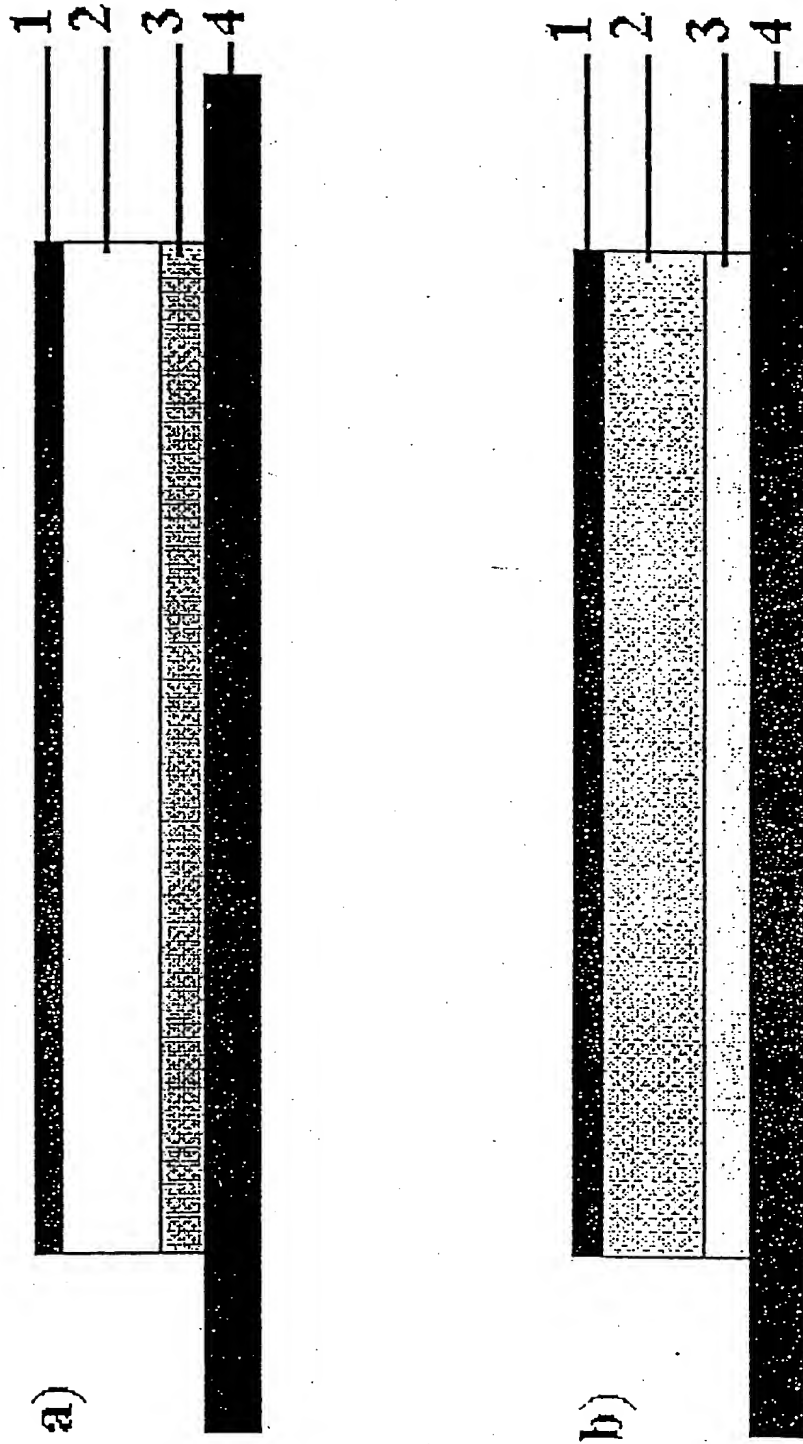
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03107

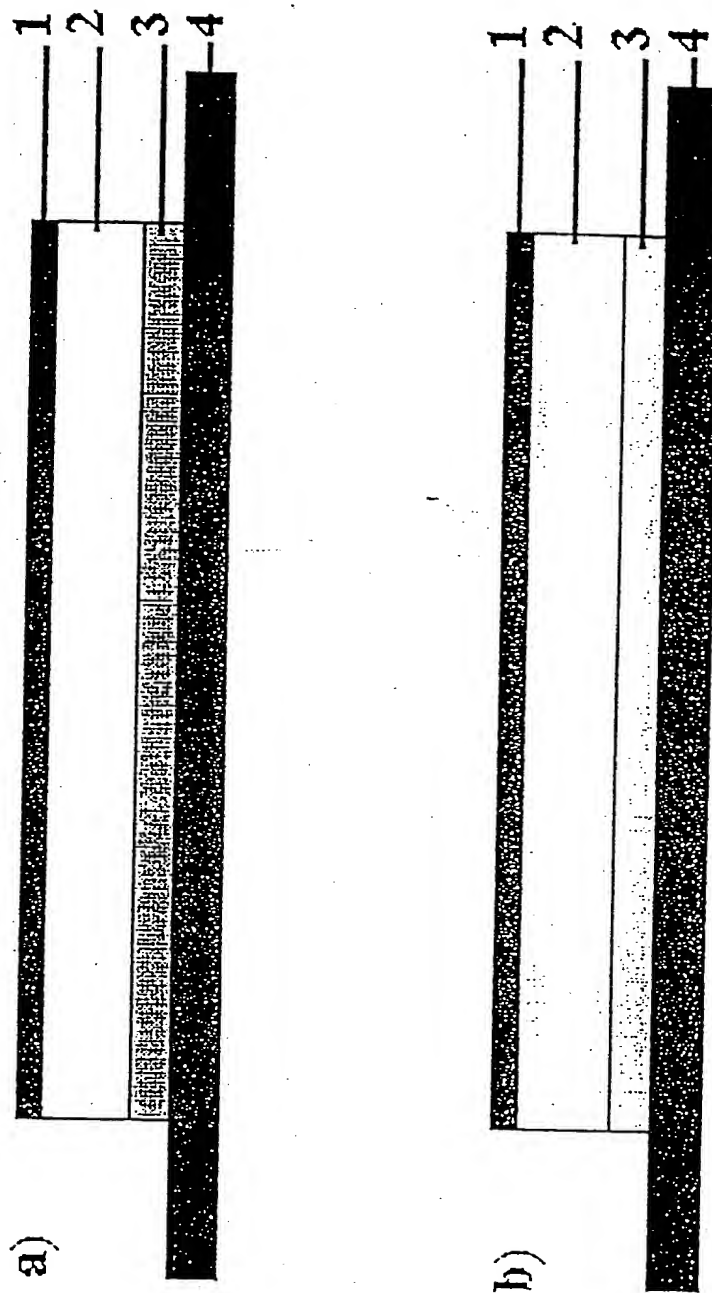
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0305756		PL-B- 163710	29-04-94
EP-A-0318385	31-05-89	FR-A- 2623718	02-06-89
		AU-A- 2589488	01-06-89
		DE-A- 3870415	27-05-92
		JP-A- 1193217	03-08-89
EP-A-0413034	20-02-91	JP-A- 2237926	20-09-90
		AU-B- 633887	11-02-93
		AU-A- 5168190	26-09-90
		DE-D- 69003632	04-11-93
		DE-T- 69003632	17-02-94
		ES-T- 2060148	16-11-94
		WO-A- 9009784	07-09-90
		US-A- 5336210	09-08-94
		JP-A- 3163014	15-07-91
DE-A-3843238	22-02-90	AU-B- 613814	08-08-91
		AU-A- 4684489	28-06-90
		CA-A- 2006398	22-06-90
		DE-D- 58907649	16-06-94
		EP-A- 0377147	11-07-90
		ES-T- 2057080	16-10-94
		JP-A- 3015476	23-01-91
EP-A-0227836	08-07-87	JP-C- 1705753	27-10-92
		JP-B- 3071406	13-11-91
		JP-A- 61293911	24-12-86
		AU-B- 587474	17-08-89
		AU-A- 5997586	30-01-87
		DE-A- 3683144	06-02-92
		WO-A- 8700046	15-01-87
		US-A- 4801458	31-01-89

Fig. 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 2



1/3

Fig. 1

